

(19) BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

(12) Offenlegungsschrift
(10) DE 199 47 457 A 1

(51) Int. Cl.⁷:
C 07 C 233/64
A 61 K 31/166
A 61 P 9/06

(61)

DE 199 47 457 A 1

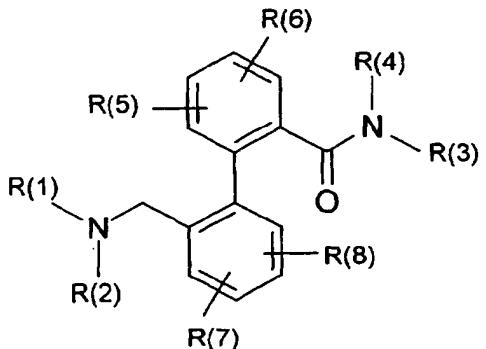
- (21) Aktenzeichen: 199 47 457.5
(22) Anmeldetag: 2. 10. 1999
(23) Offenlegungstag: 5. 4. 2001

(71) Anmelder:
Aventis Pharma Deutschland GmbH, 65929
Frankfurt, DE

(72) Erfinder:
Brendel, Joachim, Dr., 61118 Bad Vilbel, DE;
Schmidt, Wolfgang, Dr., 65929 Frankfurt, DE;
Below, Peter, Dr., 60529 Frankfurt, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

- (54) 2'-Substituierte 1,1'-Biphenyl-2-carbonamide, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung als Medikament sowie enthaltende pharmazeutische Zubereitungen
(57) 2'-Substituierte 1,1'-Biphenyl-2-carbonamide, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung als Medikament sowie sie enthaltende pharmazeutische Zubereitungen
Verbindungen der Formel I;

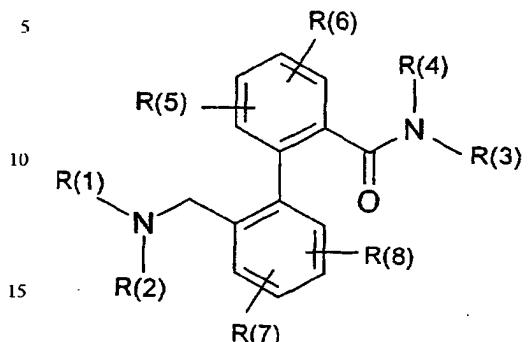


worin R(1), R(2), R(3), R(4), R(5), R(6), R(7) und R(8) die in den Ansprüchen angegebenen Bedeutungen haben, sind ganz besonders geeignet als neuartige antiarrhythmische Wirkstoffe, insbesondere zur Behandlung und Prophylaxe von Vorhof-Arrhythmien, z. B. Vorhofflimmern (atriale Fibrillation, AF) oder Vorhoff-Flattern (atriales Flattern).

DE 199 47 457 A 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I,



20 worin R(1), R(2), R(3), R(4), R(5), R(6), R(7) und R(8) die im folgenden angegebenen Bedeutungen haben, ihre Herstellung und ihre Verwendung, insbesondere in Arzneimitteln.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I sind bisher nicht bekannt. Sie wirken auf den sogenannten Kv1.5-Kalium-Kanal und inhibieren einen als "ultrarapidly activating delayed rectifier" bezeichneten Kaliumstrom im humanen Herzen. Die Verbindungen sind deshalb ganz besonders geeignet als neuartige antiarrhythmische Wirkstoffe, insbesondere zur Behandlung und Prophylaxe von Vorhof-Arrhythmien, z. B. Vorhofflimmern (atriale Fibrillation, AF) oder Vorhofflimmern (atriales Flattern).

Vorhofflimmern (AF) und Vorhofflimmern sind die häufigsten anhaltenden Herzarrhythmien. Das Auftreten erhöht sich mit zunehmendem Alter und führt häufig zu fatalen Folgeschäden, wie zum Beispiel Gschirnenschlag. AF betrifft ca. 1 Millionen Amerikaner jährlich und führt zu mehr als 80.000 Schlaganfällen jedes Jahr in den USA. Die zur Zeit gebräuchlichen Antiarrhythmika der Klasse I und III reduzieren die Wiederauftrittsraten von AF, finden aber wegen ihrer potentiellen proarrhythmischen Nebenwirkungen nur eingeschränkte Anwendung. Deshalb besteht eine hohe medizinische Notwendigkeit für die Entwicklung besserer Medikamente zur Behandlung atrialer Arrhythmien (S. Nattel, Am. Heart J. 130, 1995, 1094–1106; "Newer developments in the management of atrial fibrillation"). Es wurde gezeigt, daß die meisten supraventrikulären Arrhythmien sogenannte "Reentry" Erregungswellen unterliegen. Solche Reentries treten dann auf, wenn das Herzgewebe eine langsame Leitfähigkeit und gleichzeitig sehr kurze Refraktärperioden besitzt. Das Erhöhen der myokardialen Refraktärzeit durch Verlängerung des Aktionspotentials ist ein anerkannter Mechanismus, um Arrhythmien zu beenden bzw. deren Entstehen zu verhindern (T. J. Colatsky et al. Drug Dev. Res. 19, 1990, 129–140; "Potassium channels as targets for antiarrhythmic drug action"). Die Länge des Aktionspotentials wird im wesentlichen bestimmt durch das Ausmaß repolarisierender K⁺-Ströme, die über verschiedene K⁺-Kanäle aus der Zelle herausfließen. Eine besonders große Bedeutung wird hierbei dem sogenannten "delayed rectifier" IK zugeschrieben, der aus 3 verschiedenen Komponenten besteht: IK_r, IK_s und IK_{ur}.

Die meisten bekannten Klasse-III-Antiarrhythmika (z. B. Dofetilide, E4031 und d-Sotalol) blockieren überwiegend oder ausschließlich den schnell aktivierenden Kaliumkanal IK_r, der sich sowohl in Zellen des menschlichen Ventrikels als auch im Vorhof nachweisen läßt. Es hat sich jedoch gezeigt, daß diese Verbindungen bei geringen oder normalen Herzfrequenzen ein erhöhtes proarrhythmisches Risiko aufweisen, wobei insbesondere Arrhythmien, die als "Torsades de pointes" bezeichnet werden, beobachtet wurden (D. M. Roden, Am. J. Cardiol. 72, 1993, 44B–49B; "Current status of class III antiarrhythmic drug therapy"). Neben diesem hohen, zum Teil tödlichen Risiko bei niedriger Frequenz, wurde für die IK_r-Blocker ein Nachlassen der Wirksamkeit unter den Bedingungen von Tachykardie, in der die Wirkung gerade benötigt wird, festgestellt ("negative use-dependence").

Während einige dieser Nachteile durch Blocker der langsam aktivierenden Komponente (IK_s) möglicherweise überwunden werden können, wurde deren Wirksamkeit bisher nicht bewiesen, da keine klinischen Untersuchungen mit IK_s-Kanalblockern bekannt sind.

Die "besonders schnell" aktivierende und sehr langsam inaktivierende Komponente des delayed Rectifier IK_{ur} (= ultrarapidly activating delayed rectifier), die dem Kv1.5-Kanal entspricht, spielt eine besonders große Rolle für die Repolarisationsdauer im menschlichen Vorhof. Eine Inhibition des IK_{ur}-Kaliumauswärtsstroms stellt somit im Vergleich zur Inhibition von IK_r bzw. IK_s eine besonders effektive Methode zur Verlängerung des atrialen Aktionspotentials und damit zur Beendigung bzw. Verhinderung von atrialen Arrhythmien dar. Mathematische Modelle des menschlichen Aktionspotentials legen nahe, daß der positive Effekt einer Blockade des IK_{ur} gerade unter den pathologischen Bedingungen einer chronischen atrialen Fibrillation besonders ausgeprägt sein sollte (M. Courtemanche, R. J. Ramirez, S. Nattel, Cardiovascular Research 1999, 42, 477–489; "Ionic targets for drug therapy and atrial fibrillation-induced electrical remodeling: insights from a mathematical model").

Im Gegensatz zu IK_r und IK_s, die auch im menschlichen Ventrikel vorkommen, spielt der IK_{ur} zwar eine bedeutende Rolle im menschlichen Vorhof, jedoch nicht im Ventrikel. Aus diesem Grunde ist bei Inhibition des IK_{ur}-Stroms im Gegensatz zur Blockade von IK_r oder IK_s das Risiko einer proarrhythmischen Wirkung auf den Ventrikel von vornherein ausgeschlossen. (Z. Wang et al. Circ. Res. 73, 1993, 1061–1076; "Sustained Depolarisation-Induced Outward Current in

65 Human Atrial Myocytes"; G.-R. Li et al. Circ. Res. 78, 1996, 689–696; "Evidence for Two Components of Delayed Rectifier K⁺-Current in Human Ventricular Myocytes"; G. J. Amos et al. J. Physiol. 491, 1996, 31–50; "Differences between outward currents of human atrial and subepicardial ventricular myocytes").

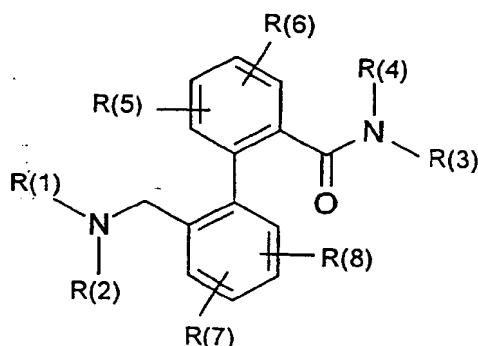
Selektive Blocker des IK_{ur} bzw. Kv1.5-Kanals sind in der Literatur bisher nicht beschrieben. Für zahlreiche pharma-

DE 199 47 457 A 1

zentische Wirkstoffe (z. B. Tedisamil, Bupivacaine oder Sertindole) wurde zwar eine blockierende Wirkung auf den Kv1.5-Kanal beschrieben, doch stellt die Kv1.5-Blockade hier jeweils nur eine Nebenwirkung neben anderen Hauptwirkungen der Substanzen dar. In WO 98 04 521 werden Aminoindane als Kaliumkanalblocker beansprucht, die den Kv1.5-Kanal blockieren. Allerdings wird für diese Verbindungen auch eine äquipotente Wirkung auf den Kv1.3-Kanal beschrieben. Eine Blockade des Kv1.3-Kanals, der eine Rolle in menschlichen T-Lymphozyten spielt, führt zu einer immunsuppressiven Wirkung, die als Nebenwirkung eines chronisch zu verabreichenden Antiarrhythmikums nicht erwünscht ist. In den Anmeldungen WO 98 18 475 und WO 98 18 476 wird die Verwendung verschiedener Pyridazinone und Phosphinoxide als Antiarrhythmika beansprucht, die über eine Blockade des IK_{ur} wirken sollen. Allerdings wurden diese Verbindungen ursprünglich (WO 96 25 936) ebenfalls als Immunsuppressiva beschrieben, so daß ihre medizinische Verwendbarkeit zur Behandlung von Vorhofarrhythmien zweifelhaft erscheint.

Es wurde nun gefunden, daß die erfundungsgemäßen Verbindungen potente Blocker des humanen Kv1.5-Kanals sind. Sie können deshalb verwendet werden als neuartige Antiarrhythmika mit besonders vorteilhaftem Sicherheitsprofil. Insbesondere eignen sich die Verbindungen zur Behandlung supraventrikulärer Arrhythmien, z. B. Vorhofflimmern oder Vorhofflimmern.

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I.



worin bedeuten:

R(1) C(O)OR(9), SO₂R(10), COR(11), C(O)NR(12)R(13), C(S)NR(12)R(13);
R(9) C_xH_{2x}-R(14);

x 0, 1, 2, 3 oder 4,

wobei x nicht 0 sein kann, wenn R(14) OR(15) oder SO₂Me bedeutet;

R(14) Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 oder 11 C-Atomen, CF₃, C₂F₅, C₃F₇, CH₂F, CHF₂, OR(15), SO₂Me, Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl oder ein N-haltiger Heterocyclus mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen,

wobei Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl und der N-haltige Heterocyclus unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

R(15) Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, CF₃;

R(10), R(11), R(12) wie R(9) definiert;

R(13) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;

R(2) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;

R(3) C_yH_{2y}-R(16);

y 0, 1, 2, 3 oder 4,

wobei y nicht 0 sein kann, wenn R(16) OR(17) oder SO₂Me bedeutet;

R(16) Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 oder 11 C-Atomen, CF₃, C₂F₅, C₃F₇, CH₂F, CHF₂, OR(17), SO₂Me, Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl oder ein N-haltiger Heterocyclus mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen,

wobei Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl und der N-haltige Heterocyclus unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

R(17) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, CH₃ oder Phenyl, das unsubstituiert ist oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

oder

R(3) CHR(18)R(19);

R(18) C₂H_{2z}-R(16), wobei R(16) wie oben angegeben definiert ist;

z 0, 1, 2 oder 3;

R(19) COOH, CONH₂, CONR(20)R(21), COOR(21);

R(20) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;

R(21) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;

R(4) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen;

oder

DE 199 47 457 A 1

R(3) und R(4) gemeinsam eine Kette von 4 oder 5 Methylengruppen, von denen eine Methylengruppe durch -O-, -S-, -NH-, -N(Methyl)- oder -N(Benzyl)- ersetzt sein kann;
R(5), R(6), R(7) und R(8) unabhängig voneinander Wasserstoff, F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;
sowie ihre physiologisch verträglichen Salze.

Aalkyreste und Alkylenreste können geradkettig oder verzweigt sein. Dies gilt auch für die Alkylenreste der Formeln C_xH_{2x}, C_yH_{2y} und C_zH_{2z}. Alkyreste und Alkylenreste können auch geradkettig oder verzweigt sein, wenn sie substituiert sind oder in anderen Resten enthalten sind, z. B. in einem Alkoxyrest oder in einem Alkylnercaporest oder in einem fluorierten Alkyrest. Beispiele für Alkyreste sind Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sec-Butyl, tert-Butyl, n-Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, n-Hexyl, 3,3-Dimethylbutyl, Heptyl, Octyl, Nonyl, Decyl, Undecyl, Dodecyl, Tridecyl, Tetradecyl, Pentadecyl, Hexadecyl, Heptadecyl, Octadecyl, Nonadecyl, Eicosyl. Die von diesen Resten abgeleiteten zweiwertigen Reste, z. B. Methylen, 1,1-Ethylen, 1,2-Ethylen, 1,1-Propylen, 1,2-Propylen, 2,2-Propylen, 1,3-Propylen, 1,4-Butylen, 1,5-Pentylen, 2,2-Dimethyl-1,3-propylen, 1,6-Hexylen, usw. sind Beispiele für Alkylenreste.

Cycloalkylreste können ebenfalls verzweigt sein. Beispiele für Cycloalkylreste mit 3 bis 11 C-Atomen sind Cyclopropyl, Cyclobutyl, 1-Methylcyclopropyl, 2-Methylcyclopropyl, Cyclopentyl, 2-Methylcyclobutyl, 3-Methylcyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, 2-Methylcyclohexyl, 3-Methylcyclohexyl, 4-Methylcyclohexyl, Menthyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl usw.

Als N-haltige Heterocyclen mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen gelten insbesondere die aromatischen Systeme 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder 5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder -5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isooxazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder 5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder 5-yl, 1,3,4-Oxadiazol-2-yl oder -5-yl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Iothiazolyl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder 5-yl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolinyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolinyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinoxalinyl, 1-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Phthalazinyl. Umfaßt sind weiterhin die entsprechenden N-Oxide dieser Verbindungen, also z. B. 1-Oxy-2-, 3- oder 4-pyridyl.

Besonders bevorzugt sind die N-haltigen Heterocyclen Pyrrolyl, Imidazolyl, Chinolyl, Pyrazolyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl und Pyridazinyl.

Thienyl steht sowohl für 2- als auch 3-Thienyl. Furyl steht sowohl für 2- als auch 3-Furyl.

Monosubstituierte Phenylreste können in der 2-, der 3- oder der 4-Position substituiert sein, disubstituierte in der 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Position, trisubstituierte in der 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,5-, 2,4,6- oder 3,4,5-Position. Entsprechendes gilt sinngemäß analog auch für die N-haltigen Heterocyclen, den Thiophen- oder die Furylrest.

Bei Di- bzw. Trisubstitution eines Restes können die Substituenten gleich oder verschieden sein.

Wenn R(3) und R(4) gemeinsam eine Kette von 4 oder 5 Methylengruppen bedeuten, von denen eine Methylengruppe durch -O-, -S-, -NH- etc. ersetzt sein kann, dann bilden diese Reste zusammen mit dem Stickstoffatom der Formel I einen 5- oder 6-gliedrigen Stickstoffheterocyclylus, wie z. B. Pyrrolidin, Piperidin, Morpholin, Thiomorpholin etc.

Enthalten die Verbindungen der Formel I eine oder mehrere saure oder basische Gruppen bzw. einen oder mehrere basische Heterocyclen, so gehören auch die entsprechenden physiologisch oder toxikologisch verträglichen Salze zur Erfindung, insbesondere die pharmazeutisch verwendbaren Salze. So können die Verbindungen der Formel I, die saure Gruppen, z. B. eine oder mehrere COOH-Gruppen, tragen, beispielsweise als Alkalimetallsalze, vorzugsweise Natrium- oder Kaliumsalze, oder als Erdalkalimetallsalze, z. B. Calcium- oder Magnesiumsalze, oder als Ammoniumsalze, z. B. als Salze mit Ammoniak oder organischen Aminen oder Aminosäuren, verwendet werden. Verbindungen der Formel I, die eine oder mehrere basische, d. h. protonierbare Gruppen tragen oder einen oder mehrere basische heterocyclische Ringe enthalten, können auch in Form ihrer physiologisch verträglichen Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren verwendet werden, beispielsweise als Hydrochloride, Phosphate, Sulfate, Methansulfonate, Acetate, Lactate, Maleinate, Fumarate, Malate, Gluconate usw.

Enthalten die Verbindungen der Formel I gleichzeitig saure und basische Gruppen im Molekül, so gehören neben den geschilderten Salzformen auch innere Salze, sogenannte Betaine, zu der Erfindung. Salze können aus den Verbindungen der Formel I nach üblichen Verfahren erhalten werden, beispielsweise durch Vereinigung mit einer Säure bzw. Base in einem Lösungs- oder Dispergiermittel oder auch durch Anionenaustausch aus anderen Salzen.

Die Verbindungen der Formel I können bei entsprechender Substitution in stereoisomeren Formen vorliegen. Enthalten die Verbindungen der Formel I ein oder mehrere Asymmetriezentren, so können diese unabhängig voneinander die S-Konfiguration oder die R-Konfiguration aufweisen. Zur Erfindung gehören alle möglichen Stereoisomeren, z. B. Enantiomere oder Diastereomere, und Mischungen von zwei oder mehr stereoisomeren Formen, z. B. Enantiomeren und/oder Diastereomeren, in beliebigen Verhältnissen. Enantiomere z. B. gehören also in enantiomerenreiner Form, sowohl als links- als auch als rechtsdrehende Antipoden, und auch in Form von Mischungen der beiden Enantiomeren in unterschiedlichen Verhältnissen oder in Form von Racematen zu der Erfindung. Die Herstellung von einzelnen Stereoisomeren kann gewünschtenfalls durch Auftrennung eines Gemisches nach üblichen Methoden oder z. B. durch stereoselektive Synthese erfolgen. Bei Vorliegen von beweglichen Wasserstoffatomen umfaßt die vorliegende Erfindung auch alle taumeren Formen der Verbindungen der Formel I.

Die Verbindungen der Formel I sind durch unterschiedliche chemische Verfahren herstellbar, die ebenfalls zu der vorliegenden Erfindung gehören. Einige typische Wege sind in den unten als Schema 1, 2 oder 3 bezeichneten Reaktionssquenzen skizziert. Die hierbei verwendeten Reste R(1) bis R(8) sind jeweils wie oben angegeben definiert, sofern nachfolgend nicht etwas anderes angegeben ist.

So erhält man beispielsweise eine Verbindung der Formel I gemäß Schema 1 ausgehend von Diphensäureanhydridderivaten der Formel II als kommerziell erhältliche bzw. literaturbekannte Vorstufen. Reduktion der Verbindungen II mit

DE 199 47 457 A 1

Natriumborhydrid gefolgt von Umsetzung mit Kaliumphthalimid wie beschrieben in Tetrahedron 45 (1989) 1365–1376 liefert die Biphenylcarbonsäuren der Formel IV. Durch Kopplung mit Aminen der Formel HNR(3)R(4) gefolgt von Hydrazinolyse des Phthalimids erhält man die Aminomethylverbindungen der Formel VI, aus denen durch Umsetzung mit geeigneten Derivaten der Formel R(1)-X die erfundungsgemäßen Verbindungen der Formel I erhalten werden, worin R(2) Wasserstoff bedeutet und R(1), R(3), R(4), R(5), R(6), R(7) und R(8) die oben angegebenen Bedeutungen besitzen. Anschließende Alkylierung mit geeigneten Alkylierungsmitteln der Formel R(2)-Y, worin Y für eine nucleofuge Fluchtgruppe, z. B. Cl, Br, I steht, liefert die entsprechenden Verbindungen der Formel I, worin R(2) Alkyl mit 1 bis 4 C-Alionen bedeutet.

Alternativ können die Biphenylcarbonsäuren der Formel IV auch durch Hydrazinolyse zu den Aminocarbonsäuren der Formel VII umgewandelt werden, die dann durch Reaktion der Aminogruppe mit Verbindungen der Formeln R(1)-X und R(2)-Y gefolgt von Amidierung der Carbonsäure mit Aminen der Formel IIHNR(3)R(4) zu erfundungsgemäßen Verbindungen der Formel I umgesetzt werden (Schema 2).

In manchen Fällen kann es sinnvoll sein, zunächst nach einer der zuvor genannten Methoden erfundungsgemäße Verbindungen der Formel Ia (Schema 3) herzustellen, in der R(9) für einen leicht abspaltbaren Rest, wie z. B. tert.-Butyl oder Benzyl steht. Nach Abspaltung der entsprechenden Schutzgruppe, z. B. mit Trifluoressigsäure für die BOC-Gruppe oder durch katalytische Hydrierung für den Benzyloxycarbonylrest, erhält man die Verbindungen der Formel IX, die dann wiederum durch Umsetzung mit Verbindungen der Formel R(1)-X in andere erfundungsgemäße Verbindungen der Formel I umgewandelt werden können.

Die oben genannten Umsetzungen der Verbindungen der Formeln VI, VII und IX mit Verbindungen der Formel R(1)-X entsprechen der bekannten Umwandlung eines Amins in ein Carbonsäureamid-, Sulfonsäureamid-, Carbamat-, Harnstoff- oder Thioharnstoffderivat. Der Rest X steht hierbei für eine geeignete nucleofuge Abgangsgruppe, wie z. B. F, Cl, Br, Imidazol, O-Succinimid etc.

Zur Herstellung von Verbindungen der Formel I oder VIII in denen R(1) C(O)OR(9) bedeutet, also Carbamaten, werden z. B. Verbindungen der Formel R(1)-X verwendet, bei denen X für Chlor oder O-Succinimid steht, also Chloroformiate oder Succinimidocarbonate.

Zur Herstellung von Verbindungen der Formel I oder VIII, in denen R(1) SO₂R(10) bedeutet, also Sulfonamiden, werden in der Regel Verbindungen der Formel R(1)-X verwendet, bei denen X für Chlor steht, also Sulfonsäurechloride.

Zur Herstellung von Verbindungen der Formel I oder VIII, in denen R(1) COR(11) bedeutet, also Carbonsäureamiden, werden z. B. Verbindungen der Formel R(1)-X verwendet, bei denen X für Chlor, Imidazol oder Acetoxy steht, also Carbonsäurechloride, Carbonsäureimidazolide oder gemischte Anhydride. Es können aber auch die freien Säuren der Formel R(1)-OH in Gegenwart geeigneter Kondensationsmittel wie Carbodiimiden oder Uroniumsalzen wie TOTU verwendet werden.

Zur Herstellung von Verbindungen der Formel I oder VIII in denen R(1) CONR(12)R(13) oder C(S)NR(12)R(13) bedeutet, also Harnstoffen oder Thioharnstoffen, können anstelle der Verbindungen der Formel R(1)-X auch Verbindungen der Formel R(12)N(=C=O), bzw. R(12)N(=C=S), also Isocyanate oder Thioisocyanate verwendet werden.

Die oben genannten Umsetzungen der Verbindungen der Formeln IV oder VIII mit Aminen der Formel HNR(3)R(4) entsprechen der bekannten Umwandlung einer Carbonsäure zu einem Carbonsäureamid. Zur Durchführung dieser Reaktionen sind in der Literatur zahlreiche Methoden beschrieben worden. Besonders vorteilhaft können sie durch Aktivierung der Carbonsäure, z. B. mit Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), gegebenenfalls unter Zusatz von Hydroxybenzotriazol (HOBT) oder Dimethylaminopyridin (DMAP), oder mit O-[(Cyano(ethoxycarbonyl)methylen)amino]-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat (TOTU), durchgeführt werden. Es können aber auch zunächst nach bekannten Methoden reaktive Säurederivate synthetisiert werden, z. B. Säurechloride durch Umsetzung der Carbonsäuren der Formel IV oder VIII mit anorganischen Säurehalogeniden, wie z. B. SOCl₂, oder Säureimidazolide durch Umsetzung mit Carbonyldimidazol, die dann anschließend, gegebenenfalls unter Zusatz einer Hilfsbase, mit den Aminen der Formel HNR(3)R(4) umgesetzt werden.

Bei allen Verfahrensweisen kann es angebracht sein, bei bestimmten Reaktionsschritten funktionelle Gruppen im Molekül zeitweilig zu schützen. Solche Schutzgruppentechniken sind dem Fachmann geläufig. Die Auswahl einer Schutzgruppe für in Betracht kommende Gruppen und die Verfahren zu ihrer Einführung und Abspaltung sind in der Literatur beschrieben und können gegebenenfalls ohne Schwierigkeiten dem Einzelfall angepaßt werden.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

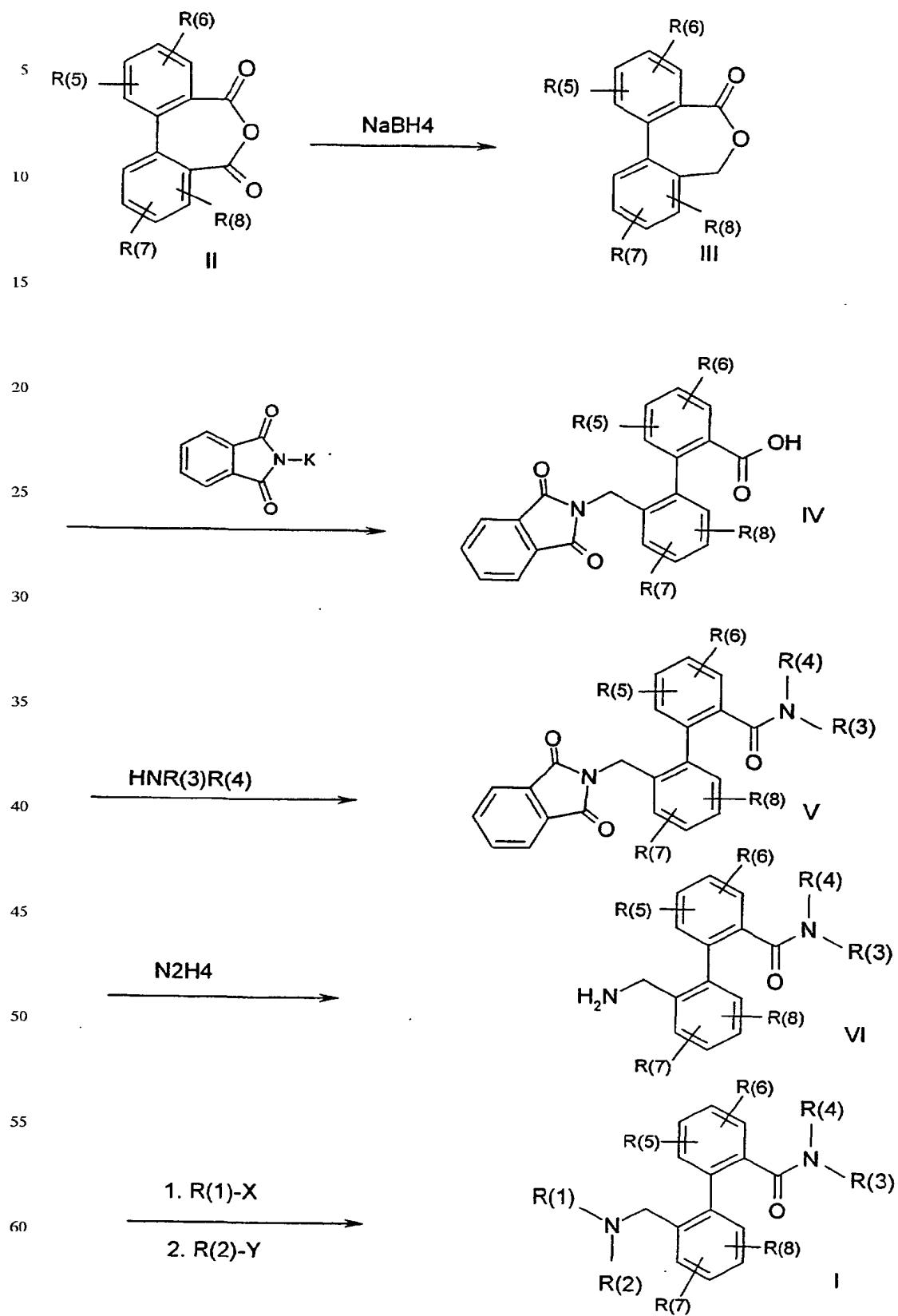
55

60

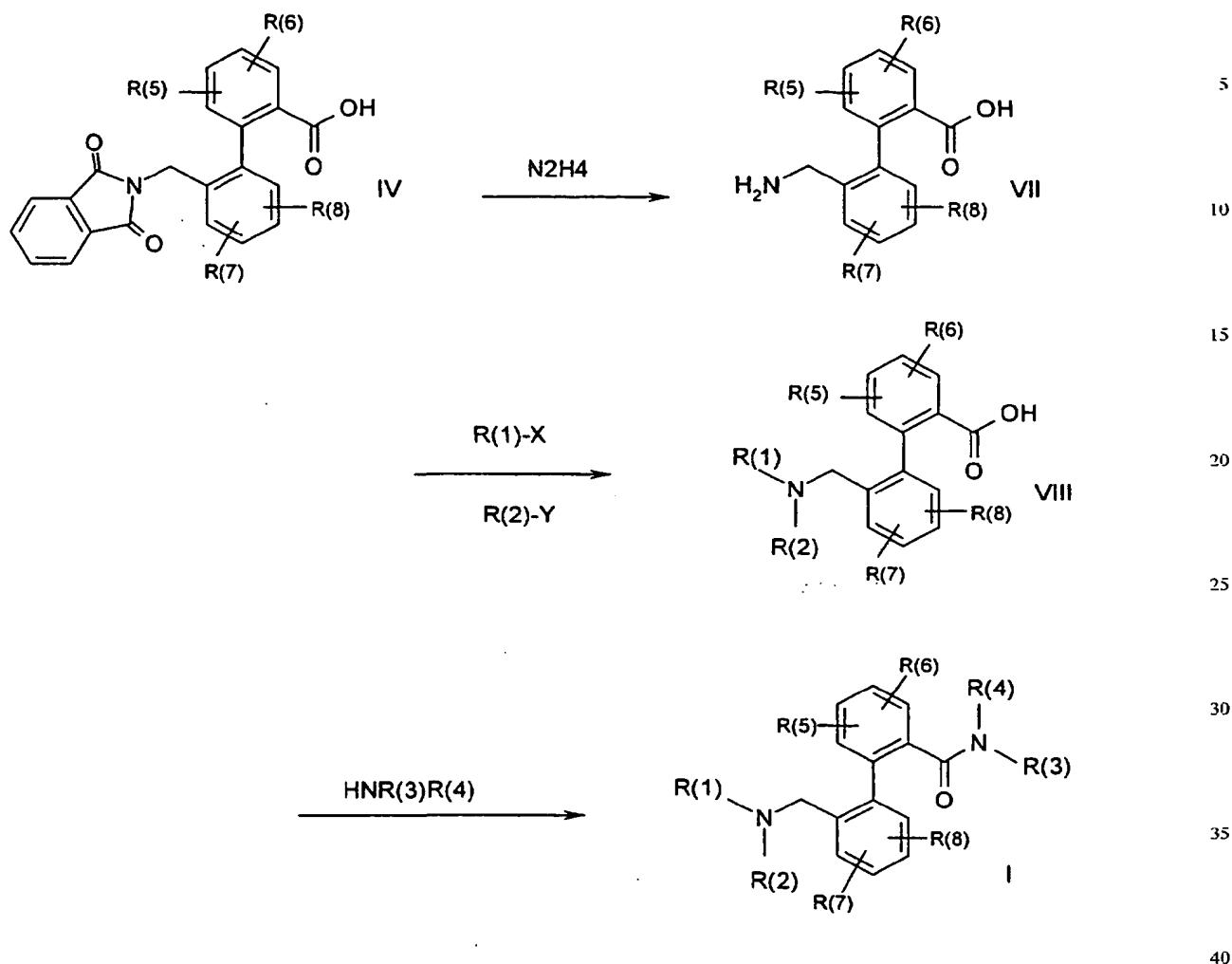
65

DE 199 47 457 A 1

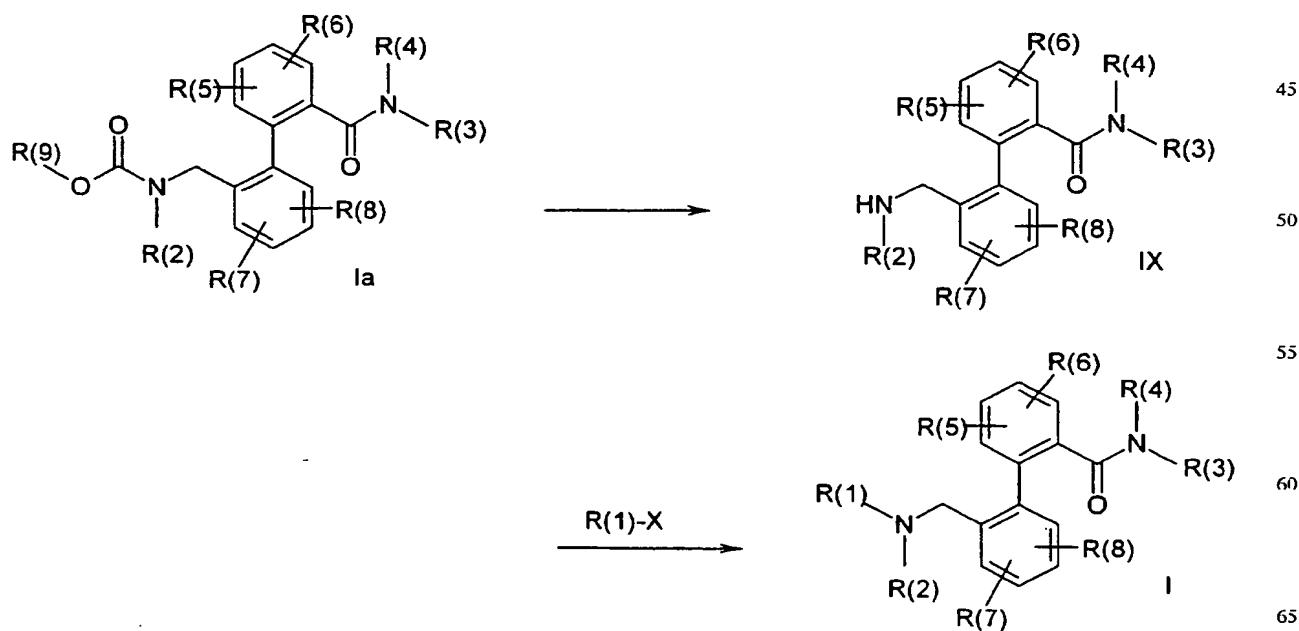
Schema 1



Schema 2



Schema 3



Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze können somit am Tier, bevorzugt am Säugetier, und insbesondere am Menschen als Arzneimittel für sich allein, in Mischungen untereinander

DE 199 47 457 A 1

oder in Form von pharmazeutischen Zubereitungen verwendet werden. Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind auch die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze zur Anwendung als Arzneimittel, ihre Verwendung in der Therapie und Prophylaxe der genannten Krankheitsbilder und ihre Verwendung zur Herstellung von Medikamenten dafür und von Medikamenten mit K⁺-Kanal-blockierender Wirkung. Weiterhin sind Gegenstand der vorliegenden Erfindung pharmazeutische Zubereitungen, die als aktiven Bestandteil eine wirksame Dosis mindestens einer Verbindung der Formel I und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon neben üblichen, pharmazeutisch einwandfreien Träger- und Hilfsstoffen enthalten. Die pharmazeutischen Zubereitungen enthalten normalerweise 0,1 bis 90 Gewichtsprozent der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch verträglichen Salze. Die Herstellung der pharmazeutischen Zubereitungen kann in an sich bekannter Weise erfolgen. Dazu werden die Verbindungen der Formel I und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze zusammen mit einem oder mehreren festen oder flüssigen galenischen Trägerstoffen und/oder Hilfsstoffen und, wenn gewünscht, in Kombination mit anderen Arzneimittelwirkstoffen in eine geeignete Darreichungsform bzw. Dosierungsform gebracht, die dann als Arzneimittel in der Humanmedizin oder Veterinärmedizin verwendet werden kann.

Arzneimittel, die erfundungsgemäße Verbindungen der Formel I und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze enthalten, können oral, parenteral, z. B. intravenös, rektal, durch Inhalation oder topisch appliziert werden, wobei die bevorzugte Applikation vom Einzelfall, z. B. dem jeweiligen Erscheinungsbild der zu behandelnden Erkrankung, abhängig ist.

Welche Hilfsstoffe für die gewünschte Arzneimittelformulierung geeignet sind, ist dem Fachmann auf Grund seines Fachwissens geläufig. Neben Lösemitteln, Gelbildnern, Suppositoriengrundlagen, Tablettenhilfsstoffen und anderen Wirkstoffträgern können beispielsweise Antioxidantien, Dispergiermittel, Emulgatoren, Entschäumer, Geschmackskorrigentien, Konservierungsmittel, Lösungsvermittler, Mittel zur Erzielung eines Depoteffekts, Puffersubstanzen oder Farbstoffe verwendet werden.

Die Verbindungen der Formel I können zur Erzielung einer vorteilhaften therapeutischen Wirkung auch mit anderen Arzneiwickstoffen kombiniert werden. So sind in der Behandlung von Herz-Kreislauferkrankungen vorteilhafte Kombinationen mit herz-kreislauftaktiven Stoffen möglich. Als derartige, für Herz-Kreislauferkrankungen vorteilhafte Kombinationspartner kommen beispielsweise andere Antiarrhythmika, so Klasse I-, Klasse II- oder Klasse III-Antiarrhythmika, in Frage, wie beispielsweise IK_S- oder IK₁-Kanalblocker, z. B. Dofetilid, oder weiterhin blutdrucksenkende Stoffe wie ACE-Inhibitoren (beispielsweise Enalapril, Captopril, Ramipril), Angiotensin-Antagonisten, K⁺-Kanalaktivatoren, sowie alpha- und beta-Rezeptorenblocker, aber auch sympathomimetische und adrenerg wirkende Verbindungen, sowie Na⁺/H⁺-Austausch-Inhibitoren, Calciumkanalantagonisten, Phosphodiesterasehemmer und andere positiv inotrop wirkende Stoffe, wie z. B. Digitalisglykoside, oder Diuretika.

Für eine orale Anwendungsform werden die aktiven Verbindungen mit den dafür geeigneten Zusatzstoffen, wie Trägerstoffen, Stabilisatoren oder inerten Verdünnungsmittel, vermischt und durch die üblichen Methoden in die geeigneten Darreichungsformen gebracht, wie Tabletten, Dragees, Steckkapseln, wäßrige, alkoholische oder ölige Lösungen. Als inerte Träger können z. B. Gummi arabicum, Magnesia, Magnesiumcarbonat, Kaliumphosphat, Milchzucker, Glucose oder Stärke, insbesondere Maisstärke, verwendet werden. Dabei kann die Zubereitung sowohl als Trocken- als auch als Feuchtgranulat erfolgen. Als ölige Trägerstoffe oder als Lösemittel kommen beispielsweise pflanzliche oder tierische Öle in Betracht, wie Sonnenblumenöl oder Lebertran. Als Lösungsmittel für wäßrige oder alkoholische Lösungen kommen z. B. Wasser, Ethanol oder Zuckerlösungen oder Gemische davon, in Betracht. Weitere Hilfsstoffe, auch für andere Applikationsformen, sind z. B. Polyethylenglykole und Polypropylenglykole.

Zur subkutanen oder intravenösen Applikation werden die aktiven Verbindungen, gewünschtenfalls mit den dafür üblichen Substanzen wie Lösungsvermittlern, Emulgatoren oder weiteren Hilfsstoffen, in Lösung, Suspension oder Emulsion gebracht. Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze können auch lyophilisiert werden und die erhaltenen Lyophilisate z. B. zur Herstellung von Injektions- oder Infusionspräparaten verwendet werden. Als Lösungsmittel kommen z. B. Wasser, physiologische Kochsalzlösung oder Alkohole, z. B. Ethanol, Propanol, Glycerin, in Betracht, daneben auch Zuckerlösungen wie Glucose- oder Mannitolösungen, oder auch Mischungen aus den verschiedenen genannten Lösungsmitteln.

Als pharmazeutische Formulierung für die Verabreichung in Form von Aerosolen oder Sprays sind geeignet z. B. Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen der Wirkstoffe der Formel I oder ihrer physiologisch verträglichen Salze in einem pharmazeutisch unbedenklichen Lösungsmittel, wie insbesondere Ethanol oder Wasser, oder einem Gemisch solcher Lösungsmittel. Die Formulierung kann nach Bedarf auch noch andere pharmazeutische Hilfsstoffe wie Tenside, Emulgatoren und Stabilisatoren sowie ein Treibgas enthalten. Eine solche Zubereitung enthält den Wirkstoff üblicherweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 10, insbesondere von etwa 0,3 bis 3 Gewichtsprozent.

Die Dosierung des zu verabreichenden Wirkstoffs der Formel I bzw. der physiologisch verträglichen Salze davon hängt vom Einzelfall ab und ist, wie üblich für eine optimale Wirkung den Gegebenheiten des Einzelfalls anzupassen. So hängt sie natürlich ab von der Häufigkeit der Verabreichung und von der Wirkstärke und Wirkdauer der jeweils zur Therapie oder Prophylaxe eingesetzten Verbindungen, aber auch von Art und Stärke der zu behandelnden Krankheit sowie von Geschlecht, Alter, Gewicht und individueller Ansprechbarkeit des zu behandelnden Menschen oder Tieres und davon, ob akut oder prophylaktisch therapiert wird. Üblicherweise beträgt die tägliche Dosis einer Verbindung der Formel I bei Verabreichung an einem etwa 75 kg schweren Patienten 0.001 mg/kg Körpergewicht bis 100 mg/kg Körpergewicht, bevorzugt 0.01 mg/kg Körpergewicht bis 20 mg/kg Körpergewicht. Die Dosis kann in Form einer Einzeldosis verabreicht werden oder in mehrere, z. B. zwei, drei oder vier Einzeldosen aufgeteilt werden. Insbesondere bei der Behandlung akuter Fälle von Herzrhythmusstörungen, beispielsweise auf einer Intensivstation, kann auch eine parenterale Verabreichung durch Injektion oder Infusion, z. B. durch eine intravenöse Dauerinfusion, vorteilhaft sein.

DE 199 47 457 A 1

Experimenteller Teil

Liste der Abkürzungen

CDI: Carbonyldiimidazol	5
DIC: Diisopropylcarbodiimid	
DMAP: 4-Dimethylaminopyridin	
DMF: N,N-Dimethylformamid	
EDAC: N-Ethyl-N-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid Hydrochlorid	
EE: Essigsäureethylester	10
Fp.: Schmelzpunkt (Wenn nicht anders angegeben, sind die Schmelzpunkte der ungereinigten Rohprodukte angegeben; die Schmelzpunkte der jeweiligen Reinsubstanzen können durchaus deutlich höher liegen)	
HQBT: 1-Hydroxy-1H-henzotriazol	
i. Vak. im Vakuum	
LM Lösungsmittel	15
Me Methyl	
RT Raumtemperatur	
THF Tetrahydrofuran	
TOTU O-[(Cyano(ethoxycarbonyl)methylen)amino]-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat	
	20

Vorstufe 1

7H-Dibenzo[c,e]oxepin-5-on

Zu einer Suspension von 50,0 g (0,22 mol) Diphensäureanhydrid in 220 ml DMF wurden bei 5°C 9,0 g (0,24 mol) Natriumboranat innerhalb von 10 min portionsweise zugefügt. Nach 1 h Röhren bei RT wurde die Reaktionsmischung auf 220 ml 6M Salzsäure gegossen, mit 750 ml Wasser verdünnt und 2 h nachgerührt. Der ausgefallene Niederschlag wurde abgesaugt und man erhielt 35,0 g 7H-Dibenzo[c,e]oxepin-5-on; Fp. 131°C.

Vorstufe 2

2'-Phthalimidomethyl-biphenyl-2-carbonsäure

Eine Mischung aus 35 g (0,17 mol) 7H-Dibenzo[c,e]oxepin-5-on und 30,8 g (0,17 mol) Kaliumphthalimid in 330 ml DMF wurde 18 h auf 170°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der ausgefallene Niederschlag abgesaugt und in 160 ml Eisessig eingetragen. Nach 1 h Röhren wurde mit 650 ml Eiswasser verdünnt und das ausgefallene Produkt abgesaugt und im Vakuum getrocknet. Man erhielt 44,8 g 2'-Phthalimidomethyl-biphenyl-2-carbonsäure; Fp. 198°C.

Vorstufe 3

2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure

Eine Suspension von 10,0 g (28 mmol) 2'-Phthalimidomethyl-biphenyl-2-carbonsäure in 450 ml Methanol wurde mit 20 ml Hydrazinhydrat versetzt und 1,5 h auf 40°C erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde eingeeengt und der Rückstand in 250 ml Methylenechlorid aufgenommen. Nach Abfiltrieren des ungelösten 2,3-Dihydro-phthalazin-1,4-dions wurde die Mutterlauge eingeeengt und man erhielt 4,8 g 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure.

Allgemeine Vorschrift zur Synthese von gemischten Succinimidocarbonaten aus Alkoholen (Vorstufen 4a–4d)

Zu einer Lösung von 19,5 mmol des entsprechenden Alkohols und 1,2 g (9,8 mmol) DMAP in 30 ml Methylenchlorid und 30 ml Acetonitril werden bei 0°C 5,0 g (19,5 mmol) Disuccinimidocarbonat portionsweise zugegeben. Nach 2,5 bis 10 h Röhren bei RT werden 25 ml Wasser zugegeben und die organische Phase wird noch 2mal mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen und Einengen erhält man die entsprechenden Succinimidocarbonate, meist als kristalline Feststoffe.

Vorstufe 4a

55

Nach der allgemeinen Vorschrift wurden 3,2 g 4-Fluorbenzyl-N-succinimidocarbonat erhalten; Fp. 89°C (Ether).

Vorstufe 4b

60

Aus 11,7 mmol 4-Trifluormethylbenzylalkohol wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 2,3 g 4-Trifluormethylbenzyl-N-succinimidocarbonat erhalten; Fp. 102°C (Ether).

Vorstufe 4c

65

Aus 10,5 mmol α -Methyl-4-(trifluormethyl)-benzylalkohol wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 1,6 g α -Methyl-4-(trifluormethyl)benzyl-N-succinimidocarbonat erhalten; Fp. 115°C (Ether).

DE 199 47 457 A 1

Vorstufe 4d

Aus 19,5 mmol 4,4,4-Trifluorbutanol wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 4,0 g 4,4,4-Trifluorbutyl-N-succinimidocarbonat erhalten; Fp. 72°C (Ether).

5

Vorstufe 5a

2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-phenethylamid

10 Aus 2'-Phthalimidomethyl-biphenyl-2-carbonsäure (Vorstufe 2) wurde nach Aktivierung mit CDI und Umsetzung mit Phenethylamin 2'-Phthalimidomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-phenethylamid erhalten; Fp. 156°C.

5,0 g (10,9 mmol) des Produktes wurden in 200 ml Methanol gelöst und mit 5 ml Hydrazinhydrat versetzt. Nach 1 h Rühren bei 40°C wurde die Reaktionsmischung eingeengt und der Rückstand in Methylenechlorid aufgenommen. Nach Abfiltrieren des gebildeten 2,3-Dihydro-phthalazin-1,4-dions wurde die Mutterlauge eingeengt und der Rückstand durch Flashchromatographie mit Methylenechlorid/Methanol 20 : 1 gereinigt. Man erhielt 3 g 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-phenethylamid.

Vorstufe 5b

2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-benzylamid

20 Aus 2'-Phthalimidomethyl-biphenyl-2-carbonsäure (Vorstufe 2) wurde nach Überführung in das Säurechlorid mit Thionylchlorid und Umsetzung mit Benzylamin 2'-Phthalimidomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-benzylamid erhalten. 1,2 g (2,7 mmol) des Produktes wurden in 55 ml Methanol gelöst und mit 1,35 ml Hydrazinhydrat versetzt. Nach 1 h Rühren bei 40°C wurde die Reaktionsmischung eingeengt und der Rückstand in Methylenechlorid aufgenommen. Nach Abfiltrieren des gebildeten 2,3-Dihydro-phthalazin-1,4-dions wurde die Mutterlauge eingeengt und der Rückstand durch Flashchromatographic mit Methylenechlorid/Methanol 30 : 1 gereinigt. Man erhält 0,49 g 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-benzylamid.

Vorstufe 5c

2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-isopentylamid

30 Aus 3 g (8,4 mmol) 2'-Phthalimidomethyl-biphenyl-2-carbonsäure (Vorstufe 2) wurde durch Umsetzung mit Isopentylamin in Gegenwart von HOBT und DIC 3,2 g 2'-Phthalimidomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-isopentylamid erhalten; Fp. 169°C. Das Produkt wurde in 100 ml Methanol gelöst und mit 5 ml Hydrazinhydrat versetzt. Nach 1 h Rühren bei 40°C wurde die abgekühlte Reaktionsmischung filtriert. Das Filtrat wurde eingeengt und der Rückstand in Methylenechlorid aufgenommen. Nach Waschen mit Wasser, Trocknen und Einengen erhielt man 1,8 g 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-isopentylamid.

40 Aus 10 g (28 mmol) 2'-Phthalimidomethyl-biphenyl-2-carbonsäure (Vorstufe 2) wurde durch Umsetzung mit 2-(2-Pyridyl)-ethylamin in Gegenwart von HOBT und DIC 13 g 2'-Phthalimidomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid erhalten; Fp. 155°C. Das Produkt wurde in 300 ml Methanol suspendiert und mit 20 ml Hydrazinhydrat versetzt. Nach 1 h Rühren bei 40°C wurde die abgekühlte Reaktionsmischung filtriert. Das Filtrat wurde eingeengt und der Rückstand in EE aufgenommen. Das Produkt wurde 2mal mit 2M Salzsäure in die wäßrige Phase extrahiert. Anschließend wurde die wäßrige Phase mit Kaliumcarbonat alkalisch gestellt und 2 mal mit EE extrahiert. Nach Waschen mit Wasser, Trocknen und Einengen erhielt man 7,3 g 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid.

Vorstufe 6

2'-(Benzylloxycarbonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäure

Zu einer Lösung von 455 mg (2 mmol) 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure (Vorstufe 3) und 336 mg (4 mmol) Natriumhydrogencarbonat in 5 ml Dioxan und 5 ml Wasser wurden 500 mg (2 mmol) Benzyl-N-succinimidocarbonat gelöst in 2,5 ml Dioxan bei 0°C zugetropft. Nach 4 h Rühren bei RT wurde im Vakuum eingeengt, mit Wasser verdünnt, angesäuert und mit Essigester extrahiert. Man erhielt 590 mg 2'-(Benzylloxycarbonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäure.

Allgemeine Vorschrift zur Umsetzung von Aminomethylbiphenylen mit Succinimidocarbonaten zu Carbamaten (Beispiele 1a bis 1g)

Zu einer Lösung von 0,45 mmol des jeweiligen 2'-Aminomethylbiphenyls und 38 mg (0,45 mmol) Natriumhydrogencarbonat in 2 ml Dioxan und 2 ml Wasser werden 0,45 mmol des jeweiligen Succinimidocarbonats gelöst in 2 ml Dioxan

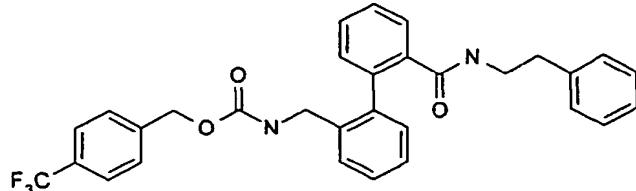
DE 199 47 457 A 1

langsam zugetropft. Man röhrt 2 bis 12 h bei RT, engt ein, verdünnt mit Wasser, extrahiert mit EE und wäscht die organische Phase mit Wasser. Nach Trocken und Einengen erhält man die entsprechenden Carbamate.

Beispiel 1a

5

2'-(4-Trifluormethylbenzyloxycarbonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäure-phenethylamid



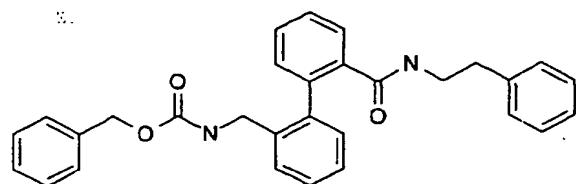
10

Aus 0,45 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-phenethylamid und 4-Trifluoromethylbenzyl-N-succinimidocarbonat (Vorstufe 4b) wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 226 mg 2'-(4-Trifluoromethylbenzyloxycarbonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäure-phenethylamid erhalten. MS (ES+): m/z = 533 (M+1).

Beispiel 1b

20

2'-(Benzylloxycarbonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäure-phenethylamid



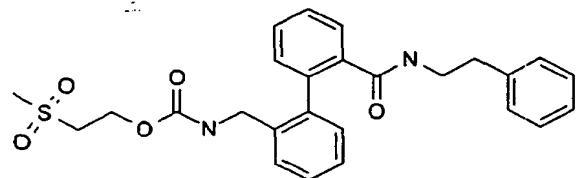
25

Aus 0,3 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-phenethylamid und Benzyl-N-succinimidocarbonat wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 66 mg 2'-(Benzylloxycarbonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäure-phenethylamid als Öl erhalten. MS (ES+): m/z = 456 (M+1).

Beispiel 1c

30

2'-(Methylsulfonylethoxy carbonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäure-phenethylamid



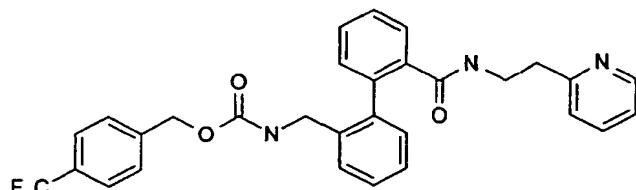
35

Aus 0,45 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-phenethylamid (Vorstufe 5a) und Methylsulfonylethyl-N-succinimidocarbonat wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 164 mg 2'-(Methylsulfonylethoxy carbonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäure-phenethylamid als Öl erhalten. MS (ES+): m/z = 481 (M+1).

Beispiel 1d

40

2'-(4-Trifluormethylbenzyloxycarbonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid



45

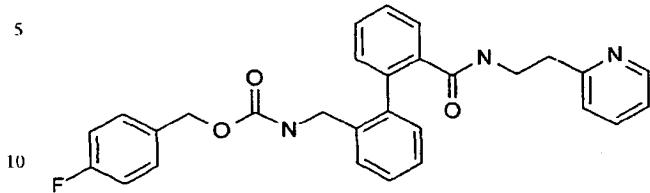
Aus 0,3 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid (Vorstufe 5d) und 4-Trifluoromethylbenzyl-N-succinimidocarbonat (Vorstufe 4b) wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 170 mg 2'-(4-Trifluoromethylbenzyloxycarbonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid erhalten. MS (ES+): m/z = 534 (M+1).

60

DE 199 47 457 A 1

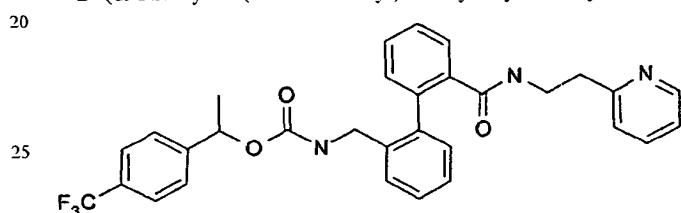
Beispiel 1e

2'-(4-Fluorbenzyloxycarbonylaminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid



Beispiel 1f

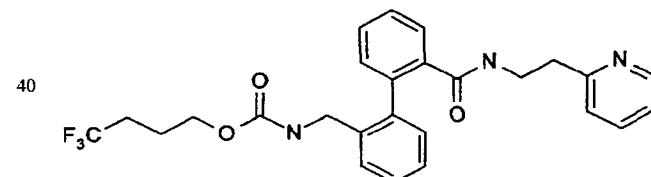
2'-(α -Methyl-4-(trifluormethyl)-benzyloxycarbonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid



Aus 0,3 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid (Vorstufe 5d) und α -Methyl-4-(trifluormethyl)-benzyl-N-succinimidocarbonat (Vorstufe 4c) wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 170 mg 2'-(α -Methyl-4-(trifluormethyl)-benzyloxycarbonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid als Diastereomerengemisch erhalten. MS (ES+): m/z = 548 (M+1).

Beispiel 1g

2'-(4,4,4-Trifluorbutyloxycarbonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid



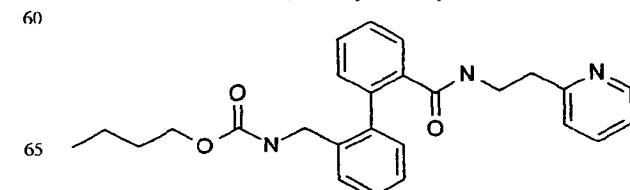
Aus 0,3 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid (Vorstufe 5d) und 4,4,4-Trifluorbutyloxycarbonyl-aminomethyl-N-succinimidocarbonat (Vorstufe 4d) wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 140 mg 2'-(4,4,4-Trifluorbutyloxycarbonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid erhalten. MS (ES+): m/z = 486 (M+1).

Allgemeine Vorschrift zur Umsetzung von Aminomethylbiphenylen mit Chlorameisensäureestern zu Carbamaten (Beispiele 2a bis 2i)

Zu einer Lösung von 0,3 mmol des jeweiligen 2'-Aminomethylbiphenyls und 37 mg (0,36 mmol) Triethylamin in 6 ml Methylenechlorid werden 0,32 mmol des jeweiligen Chlorameisensäureesters gelöst in 1 ml Methylenechlorid bei 5°C langsam zugetropft. Man lässt über Nacht bei RT röhren, gießt den Ansatz auf Wasser und wäscht die organische Phase noch einmal mit Wasser. Nach Einengen wird der Rückstand durch Flashchromatographie gereinigt.

Beispiel 2a

2'-(Butoxycarbonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid



Aus 0,3 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid (Vorstufe 5d) und Chlorameisensäu-

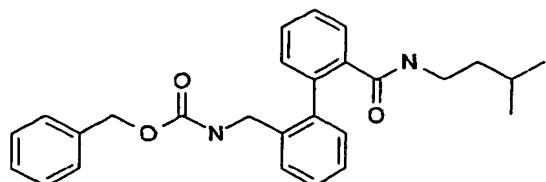
DE 199 47 457 A 1

rebutylester wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 69 mg 2'-(Butoxycarbonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid als Öl erhalten. MS (ES+): m/z = 432 (M+1).

Beispiel 2b

5

2'-(Benzoyloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid



10

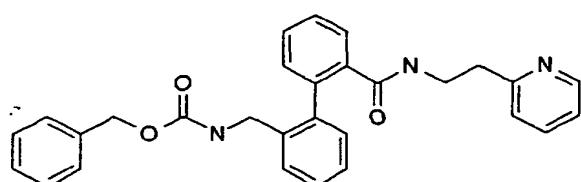
15

Aus 0,27 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid (Vorstufe 5c) und Chlorameisensäurebenzylester wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 44 mg 2'-(Benzoyloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid erhalten; Fp. 112°C. MS (ES+): m/z = 431 (M+1).

Beispiel 2c

20

2'-(Benzoyloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid



25

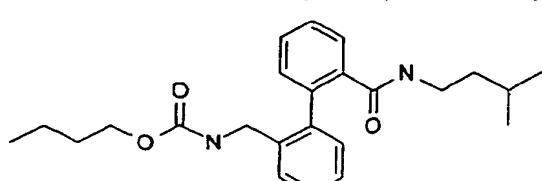
30

Aus 0,24 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid (Vorstufe 5d) und Chlorameisensäurebenzylester wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 59 mg 2'-(Benzoyloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid erhalten; Fp. 133°C. MS (ES+): m/z = 466 (M+1).

Beispiel 2d

35

2'-(Butoxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid



40

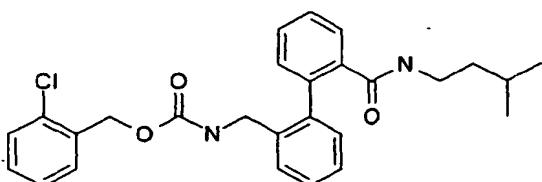
45

Aus 0,34 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid (Vorstufe 5c) und Chlorameisensäurebenzylester wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 66 mg 2'-(Butoxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid als Harz erhalten. MS (ES+): m/z = 397 (M+1).

Beispiel 2e

50

2'-(2-Chlorbenzyloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid



55

60

65

Aus 0,34 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid (Vorstufe 5c) und Chlorameisensäure-(2-chlorbenzyl)-ester wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 75 mg 2'-(2-Chlorbenzyloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid als Harz erhalten. MS (ES+): m/z = 465 (M+1).

DE 199 47 457 A 1

Beispiel 2f

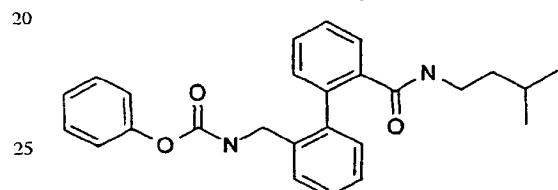
2'-(Methoxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid



Aus 0,34 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid (Vorstufe 5c) und Chlorameisensäuremethylester wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift gefolgt von Extraktion mit EE und Reinigung durch Flashchromatographie 29 mg 2'-(Methoxycarbonylamino-methyl) biphenyl-2-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid als Harz erhalten. MS (ES+): m/z = 355 (M+1).

Beispiel 2g

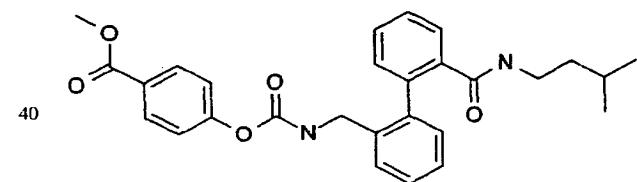
2'-(Phenoxy carbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid



Aus 0,34 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid (Vorstufe 5c) und Chlorameisensäurephenoylester wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift gefolgt von Extraktion mit EE und Reinigung durch Flashchromatographie 55 mg 2'-(Phenoxy carbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid als Harz erhalten. MS (ES+): m/z = 417 (M+1).

Beispiel 2h

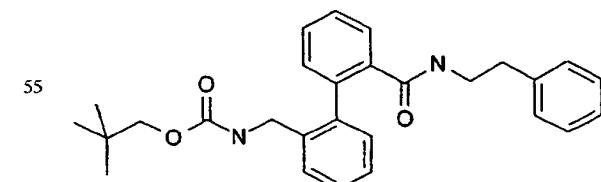
2'-(4-Carbomethoxy-phenoxy carbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid



Aus 0,34 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid (Vorstufe 5c) und Chlorameisensäure-(4-carbomethoxy)-phenylester wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift gefolgt von Extraktion mit EE und Reinigung durch Flashchromatographie 77 mg 2'-(4-Carbomethoxyphenoxy carbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid als Harz erhalten. MS (ES+): m/z = 475 (M+1).

Beispiel 2i

2'-(2,2-Dimethylpropoxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-phenethylamid



Aus 0,45 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-phenethylamid (Vorstufe 5a) und Neopentylchloroformiat wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift gefolgt von Extraktion mit EE und Reinigung durch Flashchromatographie 156 mg 2'-(2,2-Dimethylpropoxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäurephenethylamid erhalten. MS (ES+): m/z = 445 (M+1).

65

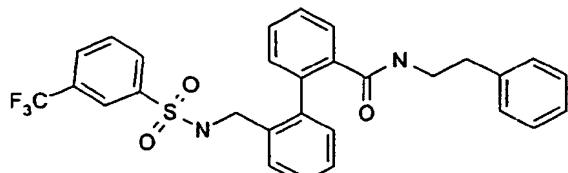
DE 199 47 457 A 1

Allgemeine Vorschrift zur Umsetzung von Aminomethylbiphenylen mit Sulfonsäurechloriden zu Sulfonamiden (Beispiele 3a bis 3s)

Zu einer Lösung von 0,61 mmol des jeweiligen 2'-Aminomethylbiphenyls und 74 mg (0,73 mmol) Triethylamin in 5 ml Methylenechlorid werden 0,66 mmol des jeweiligen Sulfonsäurechlorids bei 0°C langsam zugetropft. Nach 12 h Rühren bei RT wird die Reaktionsmischung im Vakuum eingeengt, der Rückstand wird mit 25 ml Wasser 2 h verrührt und das auskristallisierte Produkt wird abgesaugt.

Beispiel 3a

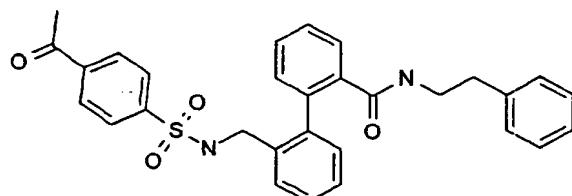
2'-(3-Trifluormethylphenylsulfonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäurephenethylamid



Aus 0,61 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-phenethylamid (Vorstufe 5a) und 3-Trifluormethylphenylsulfonylchlorid wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 272 mg 2'-(3-Trifluormethylphenylsulfonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäurephenethylamid erhalten; Fp. 145°C. MS (ES+): m/z = 539 (M+1).

Beispiel 3b

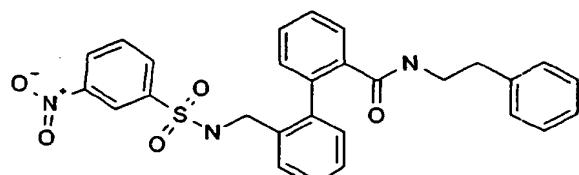
2'-(4-Acetylphenylsulfonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäurephenethylamid



Aus 0,61 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-phenethylamid (Vorstufe 5a) und 4-Acetylphenylsulfonylchlorid wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 258 mg 2'-(4-Acetylphenylsulfonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäurephenethylamid erhalten; Fp. 145°C. MS (ES+): m/z = 513 (M+1).

Beispiel 3c

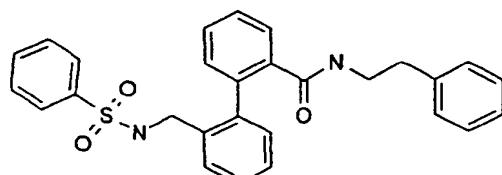
2'-(3-Nitrophenylsulfonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäurephenethylamid



Aus 0,61 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-phenethylamid (Vorstufe 5a) und 3-Nitrophenylsulfonylchlorid wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 272 mg 2'-(3-Nitrophenylsulfonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäurephenethylamid erhalten; Fp. 145°C. MS (ES+): m/z = 516 (M+1).

Beispiel 3d

2'-(Phenylsulfonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäurephenethylamid

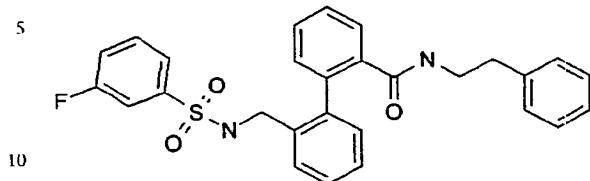


Aus 0,61 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-phenethylamid (Vorstufe 5a) und Phenylsulfonylchlorid wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 224 mg 2'-(Phenylsulfonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäurephenethylamid erhalten; Fp. 154°C. MS (ES+): m/z = 471 (M+1).

DE 199 47 457 A 1

Beispiel 3e

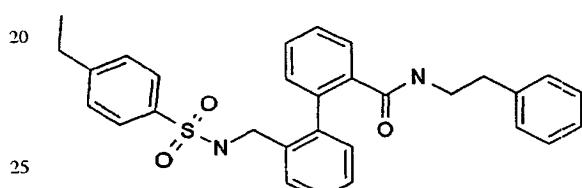
2'-(3-Fluorphenylsulfonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäurephenethylamid



Aus 0,61 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-phenethylamid (Vorstufe 5a) und 3-Fluorphenylsulfonylchlorid wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 221 mg 2'-(3-Fluorphenylsulfonylaminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäurephenethylamid erhalten; Fp. 153°C. MS (ES+): m/z = 489 (M+1).

Beispiel 3f

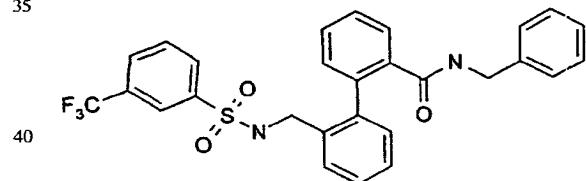
2'-(4-Ethylphenylsulfonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäurephenethylamid



Aus 0,61 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-phenethylamid (Vorstufe 5a) und 4-Ethylphenylsulfonylchlorid wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 250 mg 2'-(4-Ethylphenylsulfonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäurephenethylamid erhalten; Fp. 163°C. MS (ES+): m/z = 499 (M+1).

Beispiel 3g

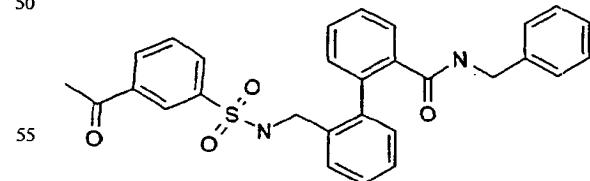
2'-(3-Trifluormethylphenylsulfonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäurebenzylamid



Aus 0,28 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-benzylamid (Vorstufe 5b) und 3-Trifluormethylphenylsulfonylchlorid wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 131 mg 2'-(3-Trifluormethylphenylsulfonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäurebenzylamid erhalten; Fp. 126°C. MS (ES+): m/z = 525 (M+1).

Beispiel 3h

2'-(3-Acetylphenylsulfonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäurebenzylamid

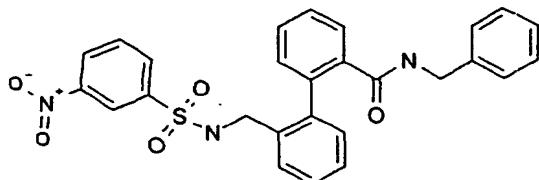


Aus 0,28 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-benzylamid (Vorstufe 5b) und 3-Acetylphenylsulfonylchlorid wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 110 mg 2'-(3-Acetylphenylsulfonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäurebenzylamid erhalten; Fp. 182°C. MS (ES+): m/z = 499 (M+1).

DE 199 47 457 A 1

Beispiel 3i

2'-(3-Nitrophenylsulfonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäurebenzylamid



5

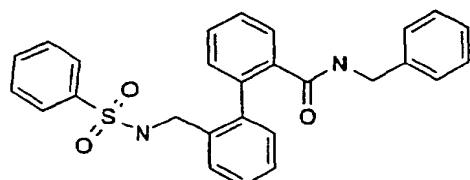
10

Aus 0,28 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-benzylamid (Vorstufe 5b) und 3-Nitrophenylsulfonylchlorid wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 115 mg 2'-(3-Nitrophenylsulfonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäurebenzylamid erhalten; Fp. 175°C. MS (ES+): m/z = 502 (M+1).

15

Beispiel 3j

2'-(3-Phenylsulfonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäurebenzylamid



20

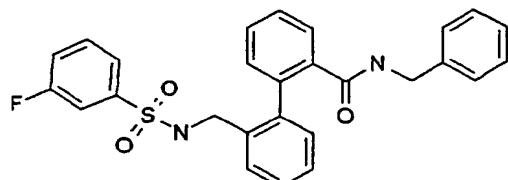
25

Aus 0,28 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-benzylamid (Vorstufe 5b) und Phenylsulfonylchlorid wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 95 mg 2'-(Phenylsulfonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäurebenzylamid erhalten; Fp. 162°C. MS (ES+): m/z = 457 (M+1).

30

Beispiel 3k

2'-(3-Fluorophenylsulfonylaminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäurebenzylamid



35

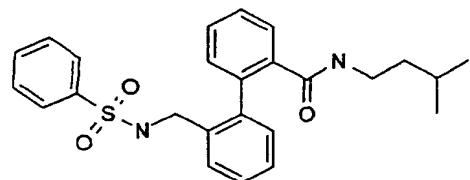
40

Aus 0,28 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-benzylamid (Vorstufe 5b) und 3-Fluorophenylsulfonylchlorid wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 112 mg 2'-(3-Fluorophenylsulfonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäurebenzylamid erhalten; Fp. 147°C. MS (ES+): m/z = 475 (M+1).

45

Beispiel 3l

2'-(Phenylsulfonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid



50

55

Aus 0,34 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid (Vorstufe 5c) und Phenylsulfonylchlorid wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 100 mg 2'-(Phenylsulfonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid erhalten; Fp. 127°C. MS (ES+): m/z = 437 (M+1).

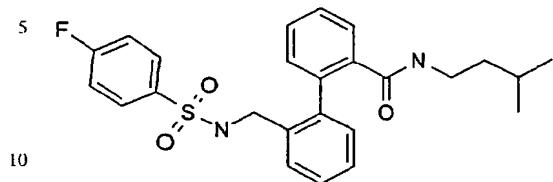
60

65

DE 199 47 457 A 1

Beispiel 3m

2'-(4-Fluorphenylsulfonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid

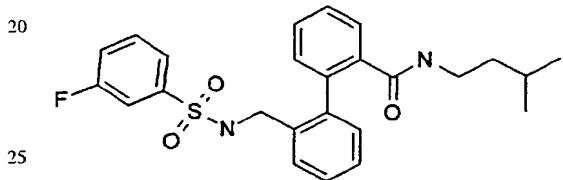


Aus 0,34 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid (Vorstufe 5c) und 4-Fluorphenylsulfonylchlorid wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 122 mg 2'-(4-Fluorphenylsulfonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid erhalten; Fp. 149°C. MS (ES+): m/z = 455 (M+1).

15

Beispiel 3n

2'-(3-Fluorphenylsulfonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid

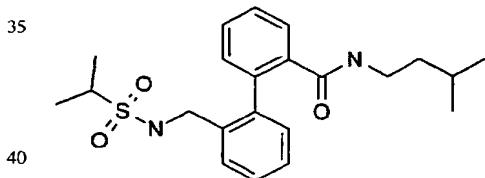


Aus 0,34 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid (Vorstufe 5c) und 3-Fluorphenylsulfonylchlorid wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 118 mg 2'-(3-Fluorphenylsulfonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid erhalten; Fp. 141°C. MS (ES+): m/z = 455 (M+1).

30

Beispiel 3o

2'-(Isopropylsulfonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid

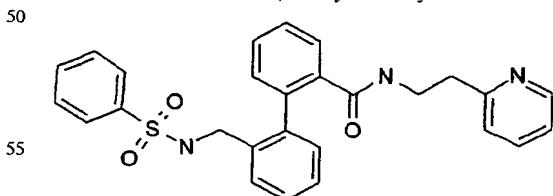


Aus 0,34 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid (Vorstufe 5c) und Isopropylsulfonylchlorid wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift gefolgt von Reinigung durch Flashchromatographie 16 mg 2'-(Isopropylsulfonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid als Öl erhalten. MS (ES+): m/z = 403 (M+1).

45

Beispiel 3p

2'-(Phenylsulfonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid



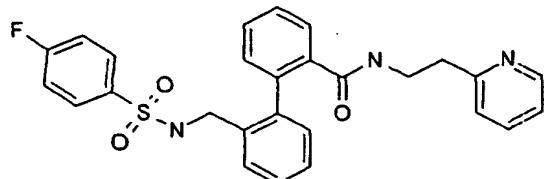
Aus 0,3 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid (Vorstufe 5d) und Phenylsulfonylchlorid wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 117 mg 2'-(Phenylsulfonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid erhalten; Fp. 131°C. MS (ES+): m/z = 472 (M+1).

65

DE 199 47 457 A 1

Beispiel 3q

2'-(4-Fluorphenylsulfonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid



5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

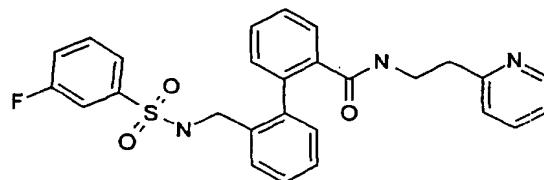
60

65

Aus 0,3 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid (Vorstufe 5d) und 4-Fluorphenylsulfonylchlorid wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 106 mg 2'-(4-Fluorphenylsulfonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid erhalten; Fp. 130°C. MS (ES+): m/z = 490 (M+1).

Beispiel 3r

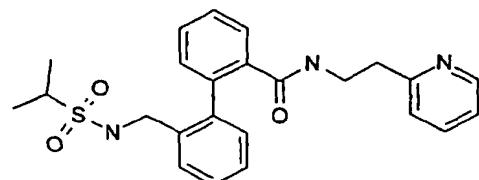
2'-(3-Fluorphenylsulfonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid



Aus 0,3 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid (Vorstufe 5d) und 3-Fluorphenylsulfonylchlorid wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 102 mg 2'-(3-Fluorphenylsulfonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid erhalten; Fp. 123°C. MS (ES+): m/z = 490 (M+1).

Beispiel 3s

2'-(Isopropylsulfonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid



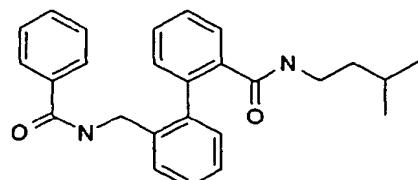
Aus 0,3 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid (Vorstufe 5d) und Isopropylsulfonylchlorid wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift und anschließender Extraktion mit EE 40 mg 2'-(Isopropylsulfonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid als Öl erhalten. MS (ES+): m/z = 438 (M+1).

Allgemeine Vorschrift zur Umsetzung von Aminomethylbiphenylen mit Carbonsäurechloriden zu Carbonamiden (Beispiele 4a bis 4b)

Zu einer Lösung von 0,34 mmol des jeweiligen 2'-Aminomethylbiphenyls und 41 mg (0,41 mmol) Triethylamin in 5 ml Methylenechlorid werden 0,36 mmol des jeweiligen Sulfonsäurechlorids bei 0°C langsam zugetropft. Nach 3 h Rühren bei RT wird die Reaktionsmischung im Vakuum eingeengt, der Rückstand wird mit 25 ml Wasser verrührt und das ausgefallene Produkt wird abgesaugt oder durch Extraktion mit EE isoliert.

Beispiel 4a

2'-(Benzoylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid

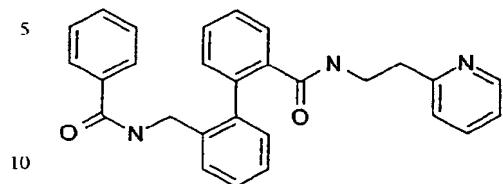


Aus 0,34 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid (Vorstufe 5c) und Benzoylchlorid wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 75 mg 2'-(Benzoylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid erhalten; Fp. 147°C. MS (ES+): m/z = 401 (M+1).

DE 199 47 457 A 1

Beispiel 4b

2'-(Benzoylaminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid



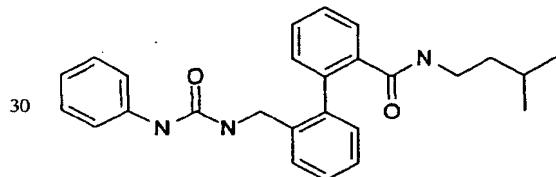
Aus 0,3 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid (Vorstufe 5d) und Benzoylchlorid wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 98 mg 2'-(Benzoylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid erhalten; Fp. 135°C. MS (ES+): m/z = 436 (M+1).

¹⁵ Allgemeine Vorschrift zur Umsetzung von Aminomethylbiphenylen mit Isocyanaten zu Harnstoffen (Beispiele 5a–5b)

Zu einer Lösung von 0,34 mmol des jeweiligen 2'-Aminomethylbiphenyls und 41 mg (0,41 mmol) Triethylamin in 5 ml Methylenechlorid werden 0,36 mmol des jeweiligen Isocyanates gelöst in 0,5 ml Methylenechlorid bei 0°C langsam zugetropft. Nach 3 h Rühren bei RT wird die Reaktionsmischung im Vakuum eingeengt, der Rückstand wird mit 25 ml Wasser verrührt und das ausgefallene Produkt wird abgesaugt oder durch Extraktion mit EE isoliert.

Beispiel 5a

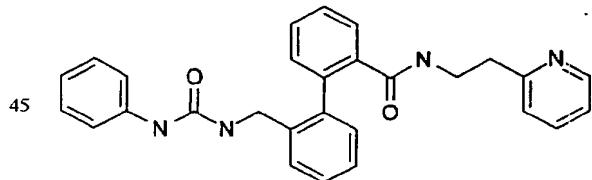
25 2'-(3-Phenyl-ureido)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid



Aus 0,34 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid (Vorstufe 5c) und Phenylisocyanat wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 85 mg 2'-(3-Phenyl-ureido)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid erhalten; Fp. 194°C. MS (ES+): m/z = 416 (M+).

Beispiel 5b

40 2'--[*(3-Phenyl-ureido)-methyl*]-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid



Aus 0,3 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid (Vorstufe 5d) und Phenylisocyanat wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 101 mg 2'-(3-Phenyl-ureido)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid erhalten; Fp. 99°C. MS (ES+): m/z = 451 (M+1).

Allgemeine Vorschrift zur Umsetzung von Biphenylcarbonsäuren mit Aminen zu Amiden (Beispiele 6a–6h)

55 Zu einer Lösung von 0,28 mmol der entsprechenden Biphenylcarbonsäure, 0,3 mmol HOBT und 0,3 mmol DIC in 5 ml THF werden bei 0°C 0,3 mmol des jeweiligen Amins zugetropft und es wird 12 bei R¹ gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit EE verdünnt und mit verd. Salzsäure und Natriumbicarbonatlösung gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Einengen im Vakuum erhält man das entsprechende Amid.

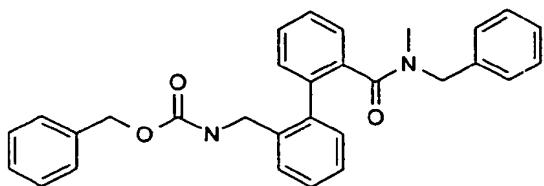
60

65

DE 199 47 457 A 1

Beispiel 6a

2'-(Benzylloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-benzyl-methylamid



5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

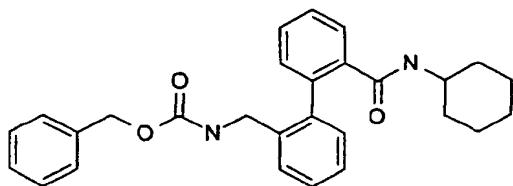
60

65

Aus 0,28 mmol 2'-(Benzylloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure (Vorstufe 6) und Benzyl-methylamin wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 89 mg 2'-(Benzylloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-benzylmethylamid erhalten. MS (ES+): m/z = 465 (M+1).

Beispiel 6b

2'-(Benzylloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-cyclohexylamid



20

25

30

35

40

45

50

55

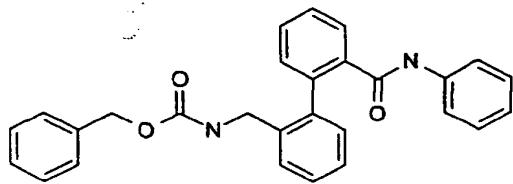
60

65

Aus 0,28 mmol 2'-(Benzylloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure (Vorstufe 6) und Cyclohexylamin wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 99 mg 2'-(Benzylloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-cyclohexylamid erhalten. MS (ES+): m/z = 443 (M+1).

Beispiel 6c

2'-(Benzylloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-phenylamid



35

40

45

50

55

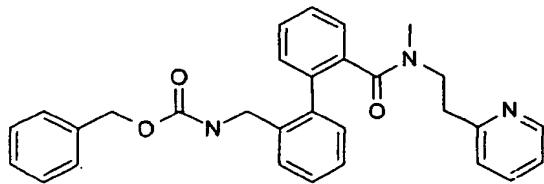
60

65

Aus 0,28 mmol 2'-(Benzylloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure (Vorstufe 6) und Anilin wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 66 mg 2'-(Benzylloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-phenylamid erhalten. MS (ES+): m/z = 437 (M+1).

Beispiel 6d

2'-(Benzylloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-[N-methyl-N-[2-(2-pyridyl)-ethyl]]-amid



50

55

60

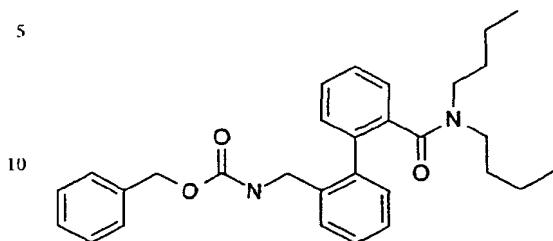
65

Aus 0,28 mmol 2'-(Benzylloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure (Vorstufe 6) und 2-[2-(Methylamino-ethyl)]pyridin wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift und anschließender Reinigung durch Flash-Chromatographie 54 mg 2'-(Benzylloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-[N-methyl-N-[2-(2-pyridyl)-ethyl]]-amid erhalten. MS (ES+): m/z = 480 (M+1).

DE 199 47 457 A 1

Beispiel 6e

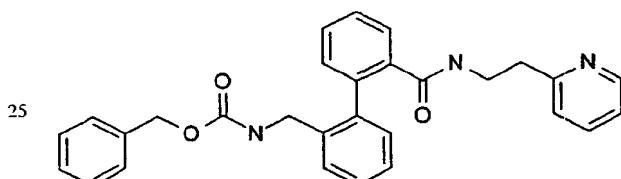
2'-(Benzylloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-dibutylamid



Aus 0,28 mmol 2'-(Benzylloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure (Vorstufe 6) und Dibutylamin wurden
15 gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift und anschließender Reinigung durch Flash-Chromatographie 82 mg 2'-(Benzyl-
oxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäuredibutylamid erhalten. MIS (ES+): m/z = 473 (M+1).

Beispiel 6f

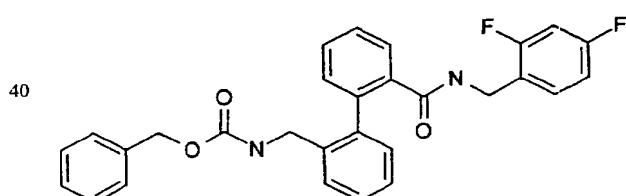
20 2'-(Benzylloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid



Aus 0,28 mmol 2'-(Benzylloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure (Vorstufe 6) und 2-(2-Pyridyl)-ethyl-
30 amin wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift und anschließender Reinigung durch Flash-Chromatographie
85 mg 2'-(Benzylloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid erhalten. MS (ES+): m/z
= 466 (M+1).

Beispiel 6g

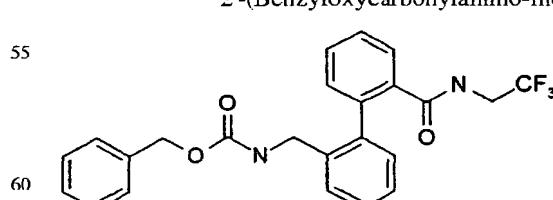
35 2'-(Benzylloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-(2,4-difluorbenzyl)-amid



Aus 0,28 mmol 2'-(Benzylloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure (Vorstufe 6) und 2,4-Difluorbenzyl-
amid wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift und anschließender Reinigung durch Flash-Chromatographie
99 mg 2'-(Benzylloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-(2,4-difluorbenzyl)-amid erhalten. MS (ES+): m/z
= 487 (M+1).

Beispiel 6h

50 2'-(Benzylloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-(2,2,2-trifluorethyl)-amid

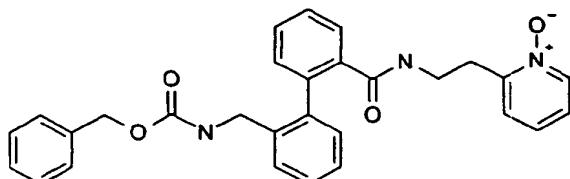


Aus 0,28 mmol 2'-(Benzylloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure (Vorstufe 6) und 2,2,2-Trifluorethyl-
amid wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift und anschließender Reinigung durch Flash-Chromatographie
19 mg 2'-(Benzylloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-(2,2,2-trifluorethyl)-amid erhalten. MS (ES+):
65 m/z = 443 (M+1).

DE 199 47 457 A 1

Beispiel 7

2'-(Benzoyloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-2-[2-(1-oxypyridyl)]-ethylamid



5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

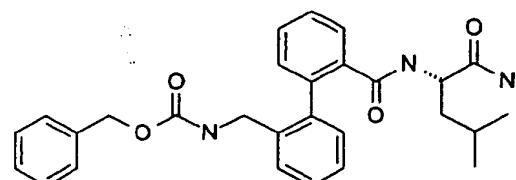
Zu einer Lösung von 85 mg (0.18 mmol) 2'-(Benzoyloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid (Beispiel 6f) in 13 ml Methylchlorid wurden bei 0°C 47 mg m-Chlorperbenzoësäure gelöst in 2 ml Methylchlorid zugetropft, und die Reaktionsmischung wurde 12 h bei RT gerührt. Die organische Phase wurde 2mal mit Natriumbicarbonatlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhielt 79 mg 2'-(Benzoyloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-2-[2-(1-oxypyridyl)]-ethylamid. MS (ES+): m/z = 482 (M+1).

Allgemeine Vorschrift zur Umsetzung von Biphenylcarbonsäuren mit Aminen zu Amiden (Beispiele 8a-8b)

Zu einer Lösung von 0,42 mmol der entsprechenden Biphenylcarbonsäure, 0,44 mmol HOBT und 0,44 mmol EDAC in 5 ml THF werden bei 0°C 0,44 mmol des jeweiligen Amins zugetropft und es wird 4 bis 12 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit EE verdünnt und mit verd. Salzsäure und Natriumbicarbonatlösung gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Einengen im Vakuum erhält man das entsprechende Amid.

Beispiel 8a

[2'-(1-Carbamoyl-3-methyl-butylcarbamoyl)-biphenyl-2-ylmethyl]-carbaminsäurebenzylester



30

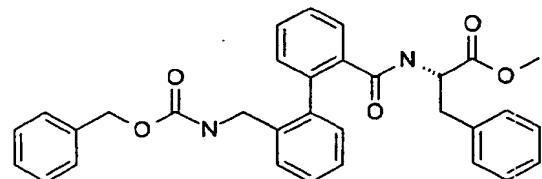
35

40

Aus 0,28 mmol 2'-(Benzoyloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure (Vorstufe 6) und L-Leucinamidhydrochlorid/Triethylamin wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 180 mg [2'-(1-Carbamoyl-3-methyl-butylcarbamoyl)-biphenyl-2-ylmethyl]-carbaminsäurebenzylester als Diastereomerengemisch erhalten. MS (ES+): m/z = 474 (M+1).

Beispiel 8b

2-{[2'-(Benzoyloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonyl]-amino}-3-phenyl-propionsäuremethylester



45

50

55

Aus 0,28 mmol 2'-(Benzoyloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure (Vorstufe 6) und L-Phenylalaninmethylesterhydrochlorid/Triethylamin wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 230 mg 2-{[2'-(Benzoyloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonyl]-amino}-3-phenyl-propionsäuremethylester als Diastereomerengemisch erhalten. MS (ES+): m/z = 523 (M+1).

Pharmakologische Untersuchungen

Kv1.5-Kanäle aus dem Menschen wurden in *Xenopus* Oozyten exprimiert. Hierfür wurden zuerst Oozyten aus *Xenopus laevis* isoliert und defollikuliert. Anschließend wurde in diese Oozyten *in vitro* synthetisierte Kv1.5 kodierende RNA injiziert. Nach 1–7 Tagen Kv1.5-Proteinexpression wurden an den Oozyten mit der Zwei-Mikroelektroden-Voltage-Clamp-Technik Kv1.5-Ströme gemessen. Die Kv1.5-Kanäle wurden hierbei in der Regel mit 500 ms dauernden Spannungssprüngen auf 0 mV und 40 mV aktiviert. Das Bad wurde mit einer Lösung der nachfolgenden Zusammensetzung durchspült: NaCl 96 mM, KCl 2 mM, CaCl₂ 1,8 mM, MgCl₂ 1 mM, HEPES 5 mM (titriert mit NaOH auf pH 7,4). Diese Experimente wurden bei Raumtemperatur durchgeführt. Zur Datenerhebung und Analyse wurden eingesetzt: Geneclamp Verstärker (Axon Instruments, Foster City, USA) und MacLab D/A-Umwandler und Software (ADIstruments, Castle

DE 199 47 457 A 1

Hill, Australia). Die erfindungsgemäßen Substanzen wurden getestet, indem sie in unterschiedlichen Konzentrationen der Badlösung zugefügt wurden. Die Effekte der Substanzen wurden als prozentuale Inhibition des Kv1.5-Kontrollstromes berechnet, der erhalten wurde, wenn der Lösung keine Substanz zugesetzt wurde. Die Daten wurden anschließend mit der Hill-Gleichung extrapoliert, um die Hemmkonzentrationen IC₅₀ für die jeweiligen Substanzen zu bestimmen.

5 Auf diese Weise wurden für die nachfolgend aufgeführten Verbindungen folgende IC₅₀-Werte bestimmt:

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

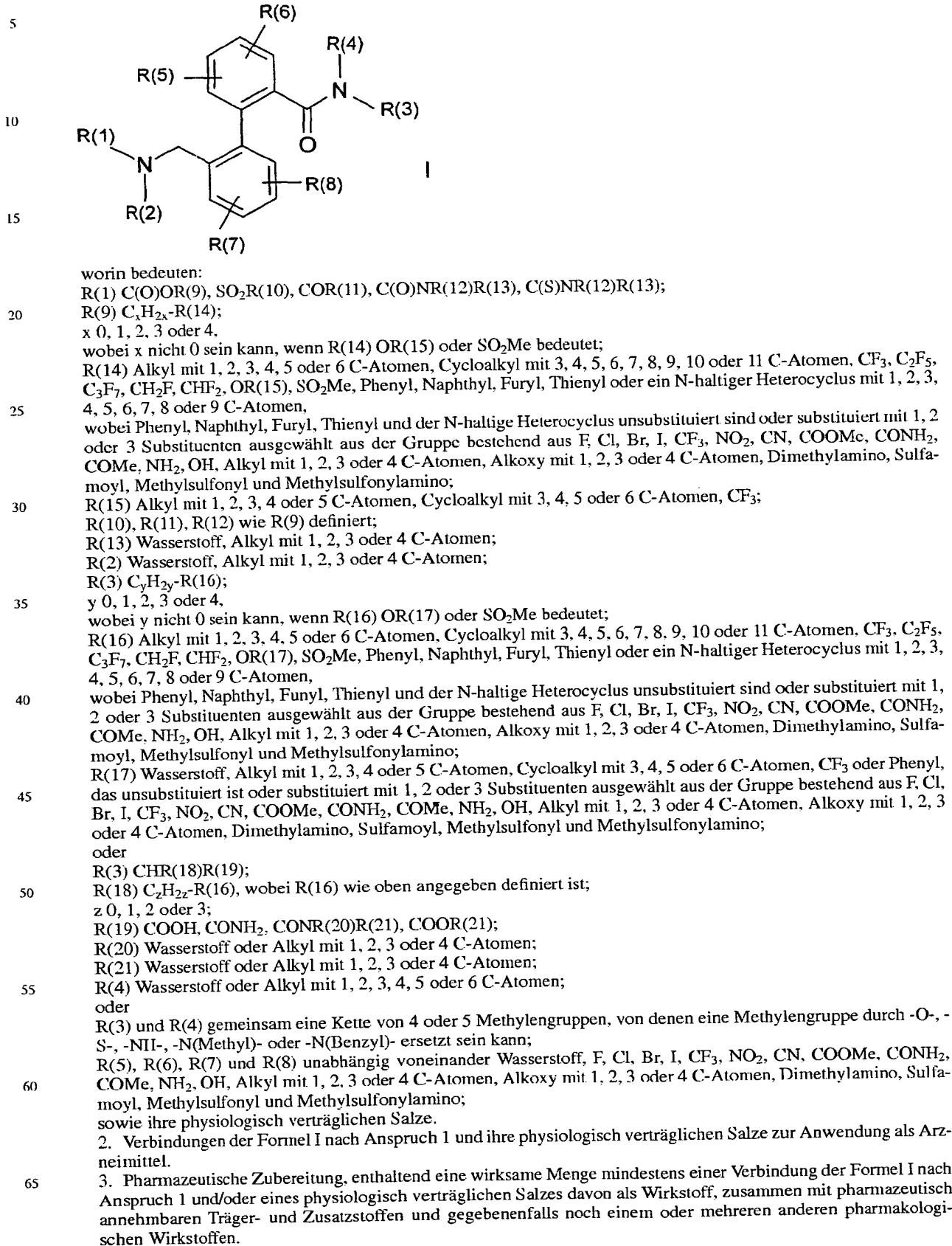
60

65

DE 199 47 457 A 1

Verbindung	IC_{50} [μM]	
Beispiel 1a	6,1	5
Beispiel 1b	3,3	
Beispiel 1d	1,0	
Beispiel 1f	0,2	10
Beispiel 1g	1,7	
Beispiel 2a	2,6	15
Beispiel 2b	0,8	
Beispiel 2c	0,7	
Beispiel 2d	1,7	20
Beispiel 2e	3,4	
Beispiel 2f	7,1	25
Beispiel 2g	3,3	
Beispiel 2h	2,5	
Beispiel 2i	3,3	30
Beispiel 3d	1,7	
Beispiel 3k	2,4	35
Beispiel 3l	2,6	
Beispiel 3p	1,9	
Beispiel 3r	1,5	40
Beispiel 4a	4,1	
Beispiel 5a	4,5	45
Beispiel 6a	4,4	
Beispiel 6b	1,8	
Beispiel 6c	2,5	50
Beispiel 6d	3,1	
Beispiel 6e	3,6	55
Beispiel 6g	0,4	
Beispiel 6h	3,0	
Beispiel 7	8,5	60
Beispiel 8a	0,3	
Beispiel 8b	0,9	65

1. Verbindungen der Formel I,



DE 199 47 457 A 1

4. Verwendung einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments mit K⁺-Kanal-blockierender Wirkung zur Therapie und Prophylaxe von K⁺-Kanal medierten Krankheiten.

5

5. Verwendung einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments zur Therapie oder Prophylaxe von Herzrhythmusstörungen, die durch Aktionspotential-Verlängerung behoben werden können.

6. Verwendung einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments zur Therapie oder Prophylaxe von Reentry-Arrhythmien.

10

7. Verwendung einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments zur Therapie oder Prophylaxe von supraventrikulären Arrhythmien.

8. Verwendung einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments zur Therapie oder Prophylaxe von atrialer Fibrillation oder atrialem Flattern.

15

9. Pharmazeutische Zubereitung, enthaltend eine wirksame Menge mindestens einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon sowie eines Beta-blockers als Wirkstoffe, zusammen mit pharmazeutisch annehmbaren Träger- und Zusatzstoffen.

20

10. Pharmazeutische Zubereitung, enthaltend eine wirksame Menge mindestens einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon sowie eines IKs-Kanalblockers als Wirkstoffe, zusammen mit pharmazeutisch annehmbaren Träger- und Zusatzstoffen.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -